Bonn, 1961

BLUT- UND PLASMAMENGE WÄHREND POSTHÄMORRHAGISCHER RETIKULOCYTENKRISEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

MANFRED PRANZ

aus

BERGNEUSTADT

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

BONN 1961

BLUT- UND PLASMAMENGE WÄHREND POSTHÄMORRHAGISCHER RETIKULOCYTENKRISEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

MANFRED PRANZ

aus

BERGNEUSTADT

BONN 1961

Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Hungerland)

1. Referent: Prof. Dr. H. Weicker
2. Referent: Prof. Dr. Hungerland

Tag der mündlichen Prüfung: 31.5.1961

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Bonn

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
B o n n

Seit es durch eine Reihe von Verfahren möglich geworden ist, die Blut- und Plasmamenge in ihrem Volumen zu erfassen, gibt es eine große Zahl von Arbeiten, die Angaben über diese für die Blutpathophysiologie so wichtigen Faktoren bringen. Besonders die in den letzten Jahren immer mehr vervollkommnete Technik, einmal durch Verdünnung injizierter Farbstoffe, zum anderen durch radioaktive Isotope Blut- und Plasmamenge zu bestimmen, hat es mit sich gebracht, zunächst einmal die Bestimmung des normalen Blut- und Plasmavolumens in den Mittelpunkt zu stellen. Daneben führte aber natürlich das Bestreben, sich auch quantitative Vorstellungen über das Verhalten der Blutmenge unter veränderten hämodynamischen Zuständen zu machen, zu weiteren Untersuchungen. Dieses gilt besonders für die akuten Blutverluste bei größeren operativen Eingriffen, Unfällen, bei Geburten (Ariel; Fretheim; Norlander; Troell und Aberg; Wollheim und Schneider), aber auch für viele andere hämatologische Fragen wie chronische Anämien (Sjöstrand; Halberg), Polycythämie (Berlin, Lawrence und Gartland), Herzkrankheiten (Kaplan und Mitarb.; Likoff und Mitarb.), Bluttransfusionen (Wollheim und Schneider) u.ä. Da es den Untersuchern hierbei größtenteils darum ging, Werte während bestimmter Zeitpunkte der Anämie zu erfassen, ergeben diese immer nur Ausschnitte des ganzen Geschehens, abgesehen davon, daß die Höhe des Blutverlustes meist nicht genau bekannt war. Der Sinn dieser Arbeit ist es daher, das Verhalten der Blutmenge über eine längere Zeit zu beobachten, nachdem experimentell eine Blutungsanämie von einer ganz bestimmten Größe erzeugt wurde. Gleichzeitig wird es möglich sein, eine Aussage darüber zu machen, inwieweit die Erythrocyten- und Retikulocytenzahl durch die Veränderung des Plasmavolumens beeinflußt wird.

METHODIK und VERSUCHSANORDNUNG

Zur Bestimmung der Blut- und Plasmamenge bedienten wir uns +) des von Gibson und Evans eingeführten Farbstoffes T 1824 (Evans blue). Dieser Farbstoff bindet sich, ebenso wie die früher häufiger verwendeten Farbstoffe Vitalrot (Keith und Mitarb.) und Trypanrot (Seyderholm, Lampe) und das von Heilmeyer empfohlene Kongorot, an das Albumin des Serums, und man errechnet aus dem photometrisch bestimmten Grad der Verdünnung die Größe der Blutmenge. Andere Verfahren, bei denen die Testsubstanzen an die Erythrocyten gebunden werden, sind die CO-Methode (Grohant, Quinquand) und die modernere Art der Markierung der Erythrocyten durch radioaktive Isotope (Hahn, Hovesy). Alle diese Methoden liefern bei exakter Ausführung übereinstimmende Ergebnisse, wie es Steinmann und Hoper und Mitarb. beim Vergleich der Farbstoff- und CO-Methode und in letzter Zeit besonders Wollheim, Becker und Schneider durch ihre Volumenbestimmungen mittels Evansblue einerseits und den radioaktiven Substanzen P 35 und Chrom 51 andererseits gezeigt haben.

Zieht man darüber hinaus in Betracht, daß Routinebestimmungen mit radioaktiven Substanzen beim Menschen im Hinblick auf die Bestrebungen zum Strahlenschutz bedenklich sind, so bietet allein die Farbstoffmethode, abgesehen von der Einfachheit ihrer Handhabung und dem geringen Kostenaufwand, die Möglichkeit, wiederholte Bestimmungen vorzunehmen, wie es auch für unsere Versuchsreihen unerläßlich war. Es ist aber zu beachten, daß vor jeder Bestimmung eine neue Farbstoffinjektion gemacht werden muß, da die Konzentrationskurve des Farbstoffes allein keine zuverlässigen Resultate über eine längere Zeit hin gibt. Die Annahme, daß eine Differenz zwischen den Hämatokritwerten des arteriellen, venösen und kapillären Blutes besteht, hat sich als

---

+) Die experimentelle Durchführung der Arbeit erfolgte unter Mithilfe meines Kollegen A. von Mallinckrodt.

nicht berechtigt erwiesen, so daß sich also die Benutzung eines Korrekturfaktors für den venösen Hämatokritwert erübrigt (Wollheim und Schneider 1958).

Eine kurze Analysenzeit ist deshalb gerechtfertigt, weil der Farbstoff sich bereits innerhalb drei Minuten mit dem umlaufenden Blut durchmischt hat und somit das Verhalten der aktiven Blutmenge erfaßt werden kann.

Die Versuche werden in folgender Weise durchgeführt:
An 12 Kaninchen (zwei Versuchsreihen mit je 5 und 7 Tieren) wird mittels Geigyblaulösung (Evans blue) das Plasmavolumen und durch den Hämatokritwert das aktive Blutvolumen bestimmt. Aus einer Ohrvene werden 2,5 ml Blut entnommen. Das Blut wird durch eine ganz geringe Menge Liquemin ungerinnbar gemacht und zur Gewinnung des Normalplasmas 20 min bei 3 000 Touren zentrifugiert. Sofort nach der Blutentnahme werden in dieselbe Vene pro kg Körpergewicht 0,2 ml 0,1%iger Geigyblaulösung injiziert. Nach 4 min werden aus einer Vene des anderen Ohres 1,0 ml Blut entnommen, durch Liquemin ungerinnbar gemacht und ebenfalls bei 3 000 Touren 20 min zentrifugiert. Der Hämatokritwert wird in Doppelbestimmung durch Zentrifugieren der Röhrchen bei 3 000 Touren nach mindestens 30 min ermittelt. Die zentrifugierten Plasmamengen werden abpipettiert. 0,36 ml Normalplasma + 0,04 ml aqua dest. aufgefüllt mit aqua dest. ad 4,0 ml werden zur Ermittlung der Standardextinktion gegen 0,36 ml Normalplasma + 0,04 ml Standardlösung aufgefüllt mit aqua dest. ad 4,0 ml photometriert. Die Standardlösung wird aus 1,0 ml Geigyblaulösung + aqua dest. ad 10,0 ml hergestellt. Zur Bestimmung der Verdünnungsextinktion werden 0,4 ml des Plasmas nach Farbstoffinjektion + aqua dest. 4,0 ml Normalplasma + aqua dest. ad 4,0 ml photometriert. Die beiden Extinktionen werden durch das Beckmann'sche Photometer bei einer Wellenlänge von 620 mμ ermittelt.

Das Plasmavolumen kann dann nach folgender Formel berechnet werden:

$$PLV = \frac{\text{ml inj. Farbstoff x Standardext. x Verdünnung d.Standardlösg.}}{\text{Verdünnungsextinktion}}$$

Die Größe des Blutvolumens erfolgt aus der Formel:

$$BLV = \frac{PLV \times 100}{100 - \text{Hämatokrit}}$$

In einer Versuchsperiode wurden zunächst die normalen Plasma- und Blutmengen der einzelnen Tiere bestimmt, und zwar so, daß bei jedem Tier vier Messungen vorgenommen wurden, insgesamt also 48 Bestimmungen vorliegen. Da die Ausscheidung des an Albumin gebundenen Farbstoffes durch Abwanderung in die Gewebe und Kapillargebiete verzögert ist, ist es nicht möglich, die Volumenbestimmungen bei demselben Tier Tag für Tag vorzunehmen. Das Plasma zeigt noch nach drei Tagen bei manchen Tieren einen schwach bläulichen Schimmer, während es bei anderen bereits wieder klar ist. Daher habe ich die Versuche so durchgeführt, daß an einem Tag nur zwei Tiere einer Versuchsreihe zur Volumenbestimmung verwendet wurden, d.h. jedes Tier jeweils nur jeden dritten Tag.

Nach den dem eigentlichen Versuch vorausgehenden Bestimmungen der Normalwerte wurde an drei aufeinander folgenden Tagen mit einer Injektionsspritze entblutet, und zwar im ganzen so viel, daß annähernd die Hälfte der normalen Blutmenge dem Tierkörper verloren ging. Das Blut für die Volumenmessungen wurde immer vor dem Entbluten abgenommen. Während der Versuchsdauer wurde für jeden Tag die Zahl der Erythrocyten und Retikulocyten sowie der Hämoglobinwert bestimmt.

Die Tiere zeigten während des Versuchsverlaufes keinerlei Anfälligkeiten, außer, daß einige während der Höhe der Anämie nicht mehr ganz so lebhaft wie vorher waren.

E R G E B N I S S E

Alle im Folgenden genannten Zahlen sind die Mittelwerte der bei den einzelnen Tieren gefundenen Werte.

Es ergaben sich für die N o r m a l w e r t e im Mittel folgende Daten:

Tiere	Körpergewicht	Plasmamenge	Blutmenge	Erythrocytenmenge	Erythrocytenzahl	Retikulocytenzahl/1000 Erythrocyt
n	g	ml	ml	ml	Mill.	%o
12	3 650	147,6	202,5	54,9	5,00	30

Um diesen Mittelwert liegen bei den einzelnen Tieren für das Blutvolumen die Werte zwischen 238,0 ml (+ 35,5) einerseits und 161,1 ml (- 41,1) andererseits; für das Plasmavolumen zwischen 179,9 ml (+ 32,3) und 114,4 ml (- 33,2). Die statistische Erfassung aller um den Mittelwert streuenden Werte zeigt, daß für die Blutmengen 34 Werte = 71 % innerhalb der Grenze von $\pm$ 1,o liegen; 11 = 23 % liegen innerhalb der Grenze von - 2,o und 3 = 6 % außerhalb dieser Grenze. Für die Plasmamengen liegen 35 Werte = 73 % innerhalb der Grenze von $\pm$ 1,o, 11 = 23 % innerhalb von $\pm$ 2,o und 2 = 4 % außerhalb dieser Grenze.

B l u t - und P l a s m a v o l u m e n (Abb. 1). Das Blutvolumen nimmt während der Entblutungszeit bis auf einen Wert von 169,7 ml (5,1 % des Körpergewichtes in Tab. 1) ab, steigt aber bereits am nächsten Tag auf 229,3 ml (6,4 % des Körpergewichtes) an und erreicht damit seinen höchsten Wert. Im Gegensatz hierzu geht das Plasmavolumen nur auf 138,6 ml (4,2 %) zurück, so daß man kaum von einer Abnahme der Plasmamenge sprechen kann.

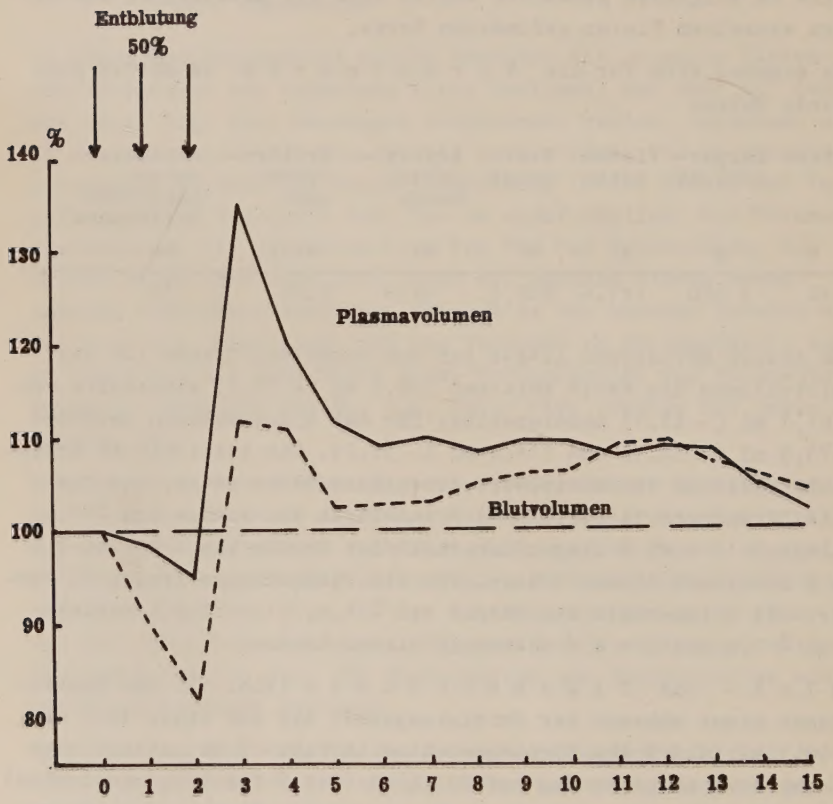
Entblutung
50%
%
140
130
120
110
100
90
80
Plasmavolumen
Blutvolumen
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Abb. 1

Tabelle 1	Tag	PLV	BLV	Tag	PLV	BLV
	0	4,0 %	5,6 %	8	4,5 %	6,3 %
	1	3,9 %	4,9 %	9	5,4 %	5,9 %
	2	4,2 %	5,1 %	10	3,9 %	5,3 %
	3	5,4 %	6,4 %	11	4,3 %	5,9 %
	4	4,7 %	5,8 %	12	4,4 %	5,8 %
	5	4,8 %	6,0 %	13	4,0 %	5,4 %
	6	5,4 %	5,8 %	14	4,3 %	5,0 %
	7	4,5 %	5,2 %	15	4,2 %	5,7 %

Plasma- und Blutvolumen in Prozenten des Körpergewichtes

Ebenfalls wie beim Blutvolumen kommt es aber darauf am 3. Tag zu einer starken Zunahme der Plasmamenge auf 195,3 ml (5,4 %). Augenfälliger wird das Verhalten des Blut- und Plasmavolumens, wenn man die Werte in ein prozentuales Verhältnis zum Normalwert bringt, d.h. den Normalwert mit 100 % annimmt. Dann zeigt sich nämlich, daß die Blutmenge während der Entblutungszeit um 16,4 % abnimmt, die Plasmamenge aber nur um 3,7 %. Für den 3. Tag ergibt sich bei der Blutmenge eine Zunahme um 13,2 %, bei der Plasmamenge sogar um 35,6 %. Im Laufe der nächsten zehn Tage bleibt die Plasmamenge gegenüber dem Normalwert um etwa 8 % erhöht. Dieses Verhalten zeigt auch die Blutmenge, jedoch unterschiedlich darin, daß es bei ihr noch einmal zu einem allmählichen Anstieg auf 219,0 ml (5,8 % des Körpergewichtes) am 12. Tage kommt.

Die Gesamterythrocytenmasse (Abb. 2) nimmt nach dem ersten Entbluten um 35,5 % ab, dann um 7,9 % und steigt wie Blut- und Plasmavolumen am dritten Tag plötzlich wieder an. Sie erreicht schon bald wieder ihren Normwert, bzw. übersteigt ihn sogar noch für etliche Tage.

Die Erythrocytenzahl pro mm^3 erreicht am 3. Tag ihren niedrigsten Wert (2,75 Mill.). Die Abnahme der Erythrocyten ist nicht gleichmäßig, sondern beträgt nach der ersten Blutentnahme 27,2 %, nach der zweiten 14,2 % und nach der dritten 3,6 %. Eine Abhängigkeit von der Größe der Blutentnahme ist nicht zu erkennen, auch nicht bei Betrachtung der Werte der einzelnen Tiere. Obwohl die abgenommene Blutmenge bei der überwiegenden Zahl

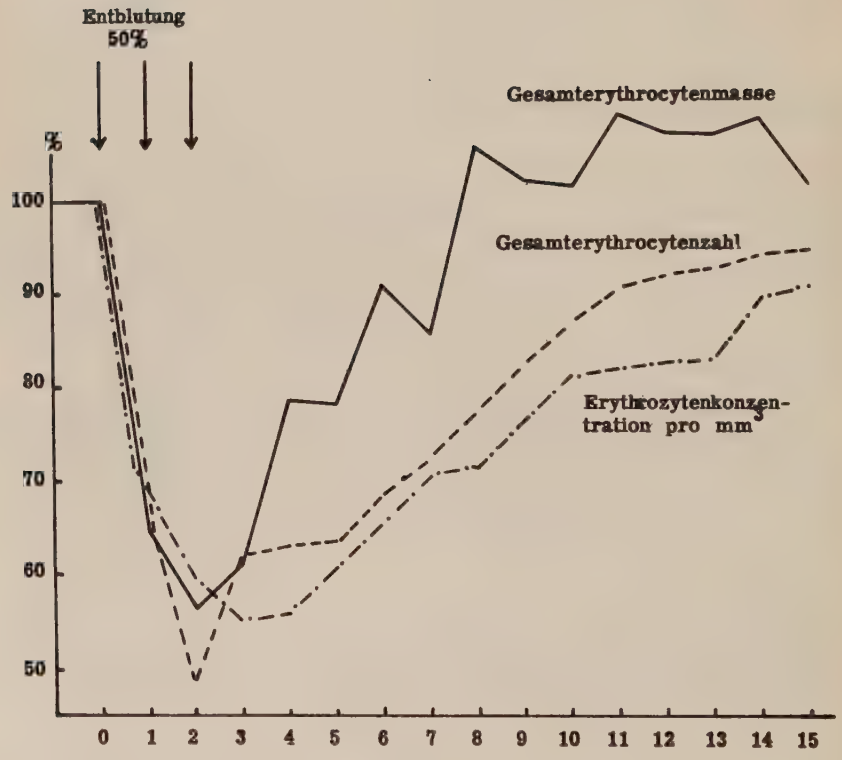
Entblutung
50%
%
100
90
80
70
60
50
Gesamterythrocytenmasse
Gesamterythrocytenzahl
Erythrozytenkonzentration pro mm³
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Abb. 2

der Tiere beim ersten Mal kleiner war als beim zweiten, liegt bei allen Tieren der größte Erythrocytenverlust nach dem ersten Entbluten. Bei einigen Tieren ist es sogar so, daß nach dem zweiten Entbluten die Abnahme der Erythrozcytenzahl kaum größer ist als nach der dritten und geringsten Blutentnahme.

Ein Vergleich zwischen den Werten der Erythrocytenmasse und der Erythrocytenzahl zeigt einen auffallenden Unterschied: diese nimmt am 3. Tag bereits wieder zu, während jene noch im Abnehmen begriffen ist. Da die Zahl der Erythrocyten in mm^3 kein absoluter Wert ist, läßt sie einen endgültigen Schluß über die wirklichen Zustände nicht zu. Hierzu bedarf es vielmehr der Einführung einer weiteren Größe, nämlich der Gesamtzahl der Erythrocyten, die sich in der umlaufenden Blutmenge befindet. Diese G e s a m t e r y t h r o c y t e n z a h l nimmt jeweils um 34,2 % und 16,7 % ab, steigt dann aber um 12,9 % an.

Die Zunahme der R e t i k u l o c y t e n zeigt sich sofort nach dem ersten Entbluten. Die Promillwerte haben zwei deutlich ausgeprägte Gipfel am 4. Tag (207 ‰ = 690 %) und am 6. Tag (183 ‰ = 610 %). Demgegenüber weichen die Werte der Retikulocyten in mm^3 und der Gesamtretikulocyten auf der Höhe der Retikulocytenkrise an den einzelnen Tagen nur wenig voneinander ab, so daß die beiden Gipfel nur angedeutet sind. Insgesamt erhöhen sich die Retikulocyten um 425 % (325 % des Ausgangswertes), dabei liegt die größte Zunahme nach dem dritten Entbluten (140 %), während sie an den beiden vorherigen Tagen nur 75 % beträgt, wobei es nach dem zweiten Entbluten nur zu einer äußerst geringen Zunahme kommt. Auch noch im Laufe des dritten Tages steigt die Retikulocytenzahl um weitere 110 %. Sie geht erst vom 8. Tage an wieder allmählich zurück.

H ä m o g l o b i n und H ä m a t o k r i t (Tab. 2). Diese beiden Werte nehmen gleichermaßen bis zum 3. Versuchstag ab, und zwar das Hämoglobin von 11,18 g % auf 6,21 g %, der Hämatokritwert von 28 auf 16; prozentual das Hämoglobin um 45 %, der Hämatokritwert um 42 %. Während der Hämatokritwert am 12. Tag seinen Normalwert schon wieder erreicht hat, liegt der Hämoglobin-

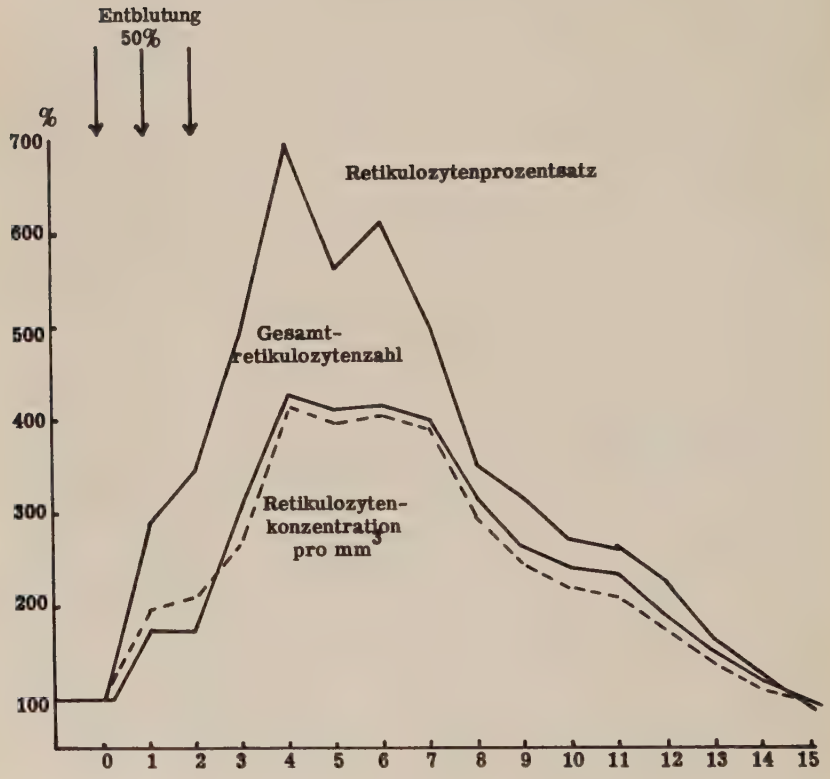
Entblutung
50%
%
700
600
500
400
300
200
100
Retikulozytenprozentsatz
Gesamt-
retikulozytenzahl
Retikulozyten-
konzentration
pro mm3
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Abb. 3

wert am Ende der Beobachtungszeit immer noch um 9 % unter seinem Normalwert.

Tabelle 2

Tag	Hämoglobin g %	%	Hämatokrit %		MEV u^3	%	MEHb 88	%
0	11,18	100	28	100	56	100	22,4	100
1	8,20	73	20	74	55	98	22,5	100
2	6,81	61	17	61	57	102	23,2	104
3	6,21	56	16	58	58	103	22,6	101
4	6,67	60	17	62	59	104	23,2	104
5	7,29	65	20	74	65	116	23,8	106
6	8,59	77	23	82	69	123	25,9	115
7	8,94	80	24	87	67	119	25,2	112
8	9,32	83	25	91	68	121	25,4	113
9	9,33	84	26	93	66	117	24,0	107
10	9,79	88	26	93	63	112	23,7	106
11	9,73	87	26	93	61	109	23,0	103
12	9,90	88	26	93	61	109	23,2	104
13	10,00	89	28	100	64	114	23,8	106
14	10,43	93	28	100	63	112	23,4	105
15	10,39	93	27	98	59	104	22,8	102

Der Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten (MEHb) beträgt 22,488.Er nimmt bis zum 6. Tag um 15 % (25,988)zu und geht dann, in dem Masse wie die Erythrocytenzahl ansteigt, im Laufe der Tage wieder auf seinen Normalwert zurück. Ihr Volumen vergrößern die Erythrocyten bis zum 6. Tag um 23 % (69 u^3).

D I S K U S S I O N D E R E R G E B N I S S E

Durch die künstlich hervorgerufene Anämie kommt es parallel den Entblutungstagen zu einer zunehmenden Verminderung der aktiven Blutmenge. Obwohl den Tieren insgesamt ein Blutverlust von fast der Hälfte ihrer normalen Blutmenge zugefügt wurde, zeigt sich, daß infolge der vergleichsweise nur geringen Abnahme der Plasmamenge die Schwere des Blutverlustes wesentlich gemildert wird. Ein Blutverlust um die Hälfte des Normalvolumens würde wohl in jedem Fall, auch wenn er sich über einen Zeitraum von drei Tagen erstreckt, zu einem lebensgefährlichen Sinken des Schlagvolumens und des arteriellen wie venösen Druckes führen. Nicht durch den Verlust an Erythrocyten droht die unmittelbare Gefahr, obwohl die Erythrocytenzahl fast um 50 % zurückgeht, sondern dadurch, daß die Menge der umlaufenden Blutflüssigkeit abnimmt. Entscheidend ist also in erster Linie die Größe der Plasmamenge, die möglichst konstant gehalten wird. Nur so ist es zu verstehen, daß trotz andauernder Blutentnahme die Plasmamenge kaum unter ihren Normalwert absinkt. Praktisch füllt sich also das Gefäßsystem mit annähernd der gleichem Menge Flüssigkeit wieder auf, wie täglich an Blut verlorengeht. Abgenommen hat die Blutmenge im wesentlichen nur durch den Verlust an Blutzellen.

Nach dem letzten Entbluten, d.h. mit dem dritten Beobachtungstag, tritt eine völlige Änderung im bisherigen Verhalten des Blutvolumens ein. Die Blutmenge nimmt nicht mehr wie an den beiden vergangenen Tagen weiterhin ab, sondern vergrößert sich, und zwar, auf den Normalwert bezogen, infolge des jähen Plasmavolumenanstiegs, um fast dieselbe Größe, um die sie vorher abgenommen hatte. Dieser schlagartige Anstieg der Blutmenge spricht sehr dafür, daß der Blutverlust erst eine gewisse Größe erreicht haben muß, bevor es zu einer wirksamen Maßnahme des Organismus gegen die drohende Verblutungsgefahr kommt. Die weitaus stärksten Blutverluste liegen bei allen Tieren in den ersten beiden Tagen. Es bedarf aber offenbar noch der weiteren, wenn auch geringeren Blutentnahme, um diese Maßnahme auszulösen. Es ist eine Frage, welcher Faktor für diesen Vorgang bestimmend wird, die Verminderung

der Blutmenge, bedingt durch den Erythrocytenverlust, oder die Verminderung der Plasmamenge, die nun nach dem zweiten Entbluten doch sichtbar wird, allerdings in keinem Verhältnis zur Verminderung der Blutmenge steht. Es kann aber auch sein, daß beide Faktoren zusammenwirken und die Blutmenge letzten Endes durch die zusätzliche Verminderung der Plasmamenge so weit zurückgeht, daß diese erneut in ihrem Volumen reguliert werden muß.

Es ist ein noch nicht völlig geklärtes Problem, welche Mechanismen letzten Endes dafür verantwortlich sind, daß unter normalen Bedingungen zwischen Blutvolumen und Gefäßsystem eine optimale Anpassung besteht, bzw. unter pathologischen Bedingungen in relativ kurzer Zeit wiederhergestellt wird. Beobachtungen sprechen dafür, daß über im linken Vorhof sich befindende, den Blutdruck regulierende Rezeptoren das Plasmavolumen reguliert (Paintal) und sogar über einen diuretischen Effekt beeinflußt werden soll (Gauer und Mitarb.). Im Gegensatz zu dieser mehr vasomotorisch gedachten Regulation legt Sjöstrand (1956) die Betonung auf "elementare strukturelle und funktionelle Beziehungen", die Gefäßsystem und Herzfunktion einerseits und Flüssigkeitsaustausch zwischen intra- und extravasalem Raum andererseits ins Gleichgewicht bringen.

Der Endeffekt aber ist derselbe: Flüssigkeit strömt in solcher Menge in das Gefäßsystem ein, daß der Blutverlust nicht nur wieder ausgeglichen, sondern die Plasmamenge sogar überschießend vermehrt wird.

Die Schnelligkeit, mit der ein Blutverlust wieder ausgeglichen wird, ist natürlich neben der Höhe des Blutverlustes vor allem aber auch von dem Wassergehalt des Organismus abhängig. Wie Ebert, Stead und Gibson; Danowski, Elkington und Winckler; Gollwitzer-Meier u.a. gefunden haben, erfolgt nämlich die Wiederherstellung der normalen Blutmenge nach Blutverlusten in nicht unerheblichem Maße durch Einströmen von Flüssigkeit aus dem Gewebe in das Gefäßsystem. Die Abnahme der Bluteiweiße und das Sinken des hydrostatischen Druckes nach größeren Blutverlusten bewirken eine Verminderung des Filtrationsdruckes, so daß es zu einer

Flüssigkeitsverschiebung aus dem extravasalen Raum in den intravasalen Raum kommt (Starling).

Wie neuere Arbeiten zeigen (Greff und Mitarb.; Kaufmann und Mitarb.), ist neben dem interstitiellen Gewebe auch die Milz an dem Volumenersatz beteiligt, wobei Interstitium und Milz zusammen etwa die Hälfte der verlorenen Blutmenge zu ersetzen vermögen; das Interstitium allein im Mittel 25 - 30 % der entnommenen Blut-, bzw. 50 - 60 % der entnommenen Plasmamenge. Diese Größen sind allerdings nur innerhalb eines kurzen Zeitraumes (20 - 90 min) registriert worden, und die Blutentnahme war nie höher als ein Drittel des Normalvolumens, oftmals bedeutend geringer. Der jähe Anstieg des Plasmavolumens nach der dritten Blutentnahme in unserer Versuchsserie zeigt demgegenüber, daß der Organismus unter für ihn wesentlich gefährlicheren Blutverlusten in der Lage ist, bedeutend mehr Flüssigkeit aus Interstitium und Milz zu mobilisieren. Einschränkend muß aber gesagt werden, daß die Tiere durch ihr Grünfutter auch wieder Wasser aufnehmen konnten.

Bemerkenswert ist der nun auffallend schnelle Rückgang der Plasmamenge nach der Blutung. Die Gefahr des Kollapses ist gebannt, die über den Normalwert vermehrte Plasmamenge nutzlos geworden, da weitere Blutverluste nicht mehr auftreten. Die überschüssige Flüssigkeit verschwindet wieder aus dem Gefäßsystem, zuerst in stärkerem Maße, dann aber langsamer, so daß am Ende der Beobachtungszeit Blut- und Plasmamenge ihr normales Volumen fast erreicht haben.

Es ist anzunehmen, daß die Verschiebungen des Plasma- und Blutvolumens einen nicht unwesentlichen Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten wie Retikulocyten im peripheren Blut haben müssen. Wenden wir uns zunächst der Erythrocytenzahl zu, so ergibt sich eindeutig, daß der Höhepunkt der Anämie nicht am 3. Tag liegt, wie es anhand der Erythrocytenkonzentration pro mm^3 erscheint, sondern bereits am 2. Tag. Der starke Einstrom von Gewebsflüssigkeit in das Gefäßsystem täuscht eine weitere Abnahme der Erythrocytenzahl vor, obwohl an diesem Tag die Gesamterythrocytenzahl

zunimmt. Zu dem Bild der Blutungsanämie gesellt sich also eine Scheinanämie, die zwar während der ersten beiden Tage der Blutung noch nicht sehr ins Gewicht fällt, weil Blut- und Plasmamenge annähernd gleich stark zurückgehen, dann aber infolge der starken Zunahme des Plasmavolumens auffällig in Erscheinung tritt und solange währt, wie diese Zunahme anhält, und die Erythrocytenzahl ihren normalen Wert noch nicht erreicht hat. Die Feststellung der Scheinanämie wird noch erhärtet, wenn man die umlaufende Gesamterythrocytenmasse verfolgt. Diese nimmt nur in den ersten beiden Tagen stark ab, steigt dann aber wie die Gesamterythrocytenzahl wieder an.

Die alleinige Berücksichtigung der Erythrocytenkonzentration pro mm^3 ergibt immer dann ein unrichtiges Bild, wenn man aus ihr Rückschlüsse auf den Grad der Anämie zieht, ohne die Zunahme des Plasmavolumens gegenüber dem Blutvolumen zu berücksichtigen, zumal, wenn gleichzeitig eine Vermehrung des Blutvolumens vorliegt. Die Zahl der im Blut kreisenden Erythrocyten ist größer als es durch die übliche Beurteilung ihrer Konzentration in Kubikmillimetern erscheint. Die Abnahme der Erythrocytenmasse ist geringer als die der Gesamterythrocytenzahl. Dieses hat wohl seine Ursache in der Einschwemmung von Retikulocyten, die ja, wie Weicker und Fichsel festgestellt haben, volumenmäßig rund 3 mal so groß wie die Erythrocyten sind. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, vergrößert der Erythrocyt während der Retikulocytenkrise sowohl seinen Hämoglobingehalt als auch sein Volumen. Nach Weicker und Fichsel befindet sich der Retikulocyt nach seiner Reifung noch 1 1/2 Tage in einem Stadium ohne granulo-filamentöse Substanz, um dann sein Volumen innerhalb kurzer Zeit infolge einer Teilung einzubüßen. Wahrscheinlich wurden Retikulocyten, die sich in diesem Zwischenstadium befanden, irrtümlicherweise als echte Erythrocyten angesehen, und der Anstieg der Hämoglobingehaltes sowie die Zunahme les Erythrocytenvolumens ließen sich durch das Vorhandensein dieser Retikulocyten erklären.

Es ist nun noch zu untersuchen, ob eine kritische Beurteilung, wie sie für die Erythrocytenkonzentration in der Raumeinheit als

notwendig erscheint, in ähnlicher Weise auch für die Retikulocytenpromillesätze angebracht ist. Wie ersichtlich, beträgt die Retikulocytenkonzentration etwa das 40-fache der Normalwerte, während die Retikulocytenpromillesätze auf dem Höhepunkt der Retikulocytenkrise das 70-fache der Ausgangswerte erreichen. Die Kurve der Gesamtretikulocytenzahl verläuft annähernd parallel zu der der Retikulocytenkonzentration. Somit ergibt sich auch hier, daß die Zunahme der Retikulocyten im peripheren Blut bei weitem nicht so stark ist, wie es bei Betrachtung der Retikulocytenpromillewerte erscheint; die Größe der Retikulocytenpromillesätze ist kein wirkliches Maß für die ablaufende Erythrocytenregeneration.

Z U S A M M E N F A S S U N G

An 12 Kaninchen wurde mit Hilfe des Farbstoffes Evans blue während einer künstlich hervorgerufenen Blutungsanämie das Verhalten des Blut- und Plasmavolumens bestimmt. Es wurde in drei aufeinander folgenden Tagen etwa die Hälfte der Blutmenge entfernt; gleichzeitig wurde untersucht, inwieweit vor allem die Erythrocyten- und Retikulocytenzahl durch die Veränderungen der Blut- und Plasmamenge beeinflußt wird.

Nach einer deutlichen Abnahme des Blutvolumens, weniger des Plasmavolumens, in den ersten beiden Tagen kommt es am 3. Tag trotz des Aderlasses nicht zu einer weiteren Verminderung der Volumina, sondern im Gegenteil zu einer Vermehrung der Plasmamenge um 36 %, der Blutmenge um 13 % des Normwertes, um dann im Laufe der nächsten 10 Tage zum Ausgangswert zurückzukehren.

Durch die starke Vermehrung der Plasmamenge gegenüber der Blutmenge wird eine Abnahme der Erythrocytenzahl über den 2. Tag hinaus vorgetäuscht, während in Wirklichkeit Gesamterythrocytenzahl wie -masse bereits im Zunehmen begriffen sind.

Auch die Retikulocytenpromillewerte lassen einen Schluß auf das wahre Ausmaß der Erythrocytenregeneration nicht zu, denn die Gesamtretikulocytenzahl ist wesentlich geringer als die Zahl der Retikulocyten pro mm^3.

Daher ist es notwendig, die Schwankungen des Blut- und Plasmavolumens und der Erythrocytenmasse im Verlauf einer Anämie zu kennen, um sich vor Fehlbeurteilungen zu sichern.

L I T E R A T U R

Ariel S.M.
Ann. Surg. 138; 186 (1953)

Berlin N.I., Lawrence J.H., Gartland J.
Amer. J. Med. 9; 747 (1950)

Danowski T.S., Elkington J.R., Winckler A.W.
Amer. J. Physiology 147; 306 (1946)

Ebert R.V., Stead E.A. jr., Gibson J.G.
Arch. Int. Med. 68; 578 (1941)

Fretheim B.
Acta chir. scand. (Stockh.) 108; 135 (1954)

Gauer O.H., Henry J.P., Sieker H.O., Wendet W.E.
J. clin. Invest. 33; 287 (1954)

Gibson J.G., Evans W.A. jr.
J. clin. Invest. 16; 301 (1937)

Gollwitzer-Meier K.
Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 11; 15 (1938)

Greff K., Koch J., Plewa W., Thauer R.
Pflügers Arch. 259; 454 (1954)

Grohant, Quinquand
J. Anat. (Paris) 18; 564 (1882/83)

Hahn, Hevesy
Acta physiol. scand. (Stockh.) 1; 3 (1940)

Hallberg L.
Scand. J. Clin. a. Labor. Invest. Suppl. 16 (1955)

Heilmeyer L.
Kongr. für inn. Med. 1930 S. 232

Hoper, Tabor, Winckler A.W.
J. clin. Invest. 23; 628 (1944)

Kaplan E., Pnestow R.C., Baker L.A., Kruger S.
Amer. Heart J. 47; 824 (1954)

Kaufmann W., Klussmann F.W., Koch J., Lütcke A.
Pflügers Arch. 263; 253 (1956)

Keith, Geraghty, Rowntree L.G.
Arch. Int. Med. 16; 547 (1915)

Likoff W., Berkowitz D., Geyer S., Strauss H., Reale A.
Amer. Heart J. 49; 1 (1955)

Norlander O., Troell L., Aberg B.
Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. 196 (1954)

Paintal A.S.
J.Physiol. 120; 596 (1953)

Seyderhelm, Lampe
Ergebn. inn. Med. Kinderhk. 27; 245 (1925)

Sjöstrand T.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 1; 215 (1949)

Sjöstrand T.
Klin. Wschr. 34; 561 (1956)

Starling E.H.
J. Physiol. 19; 312 (1896)

Steinmann
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 191; 37 (1938);
193; 24 (1939)

Weicker H., Fichsel H.
Klin.Wschr. 1955 S. 1074

Wollheim E., Schneider K.W.
Verh. dtsch. Gesellsch. inn. Med. 60; 33 (1954)

Wollheim E., Schneider K.W.
Dtsch. Med. Wschr. 83; 1117 (1958)

Wollheim E., Becker G., Schneider K.W.
Klin.Wschr. 36; 800 (1958)

Herrn Prof. Dr. Weicker danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas
und für bereitwillige Hilfe

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 2. Juli 1934 in Danzig als erstes von drei Kindern meiner Eltern Roderich P. und Helene geb. Hildebrand geboren. Von 1944 ab besuchte ich das St.Johann-Gymnasium in Danzig, danach, durch Flucht und Nachkriegsverhältnisse bedingt, Schulen an verschiedenen Orten. 1954 machte ich das Abitur in Petershagen/Weser. Im Sommersemester 1954 immatrikulierte ich mich an der Universität in Hamburg, wo ich nach fünf Semestern das Physikum ablegte. In Marburg und Bonn setzte ich mein Studium fort, das ich dann mit dem Staatsexamen im Sommer 1960 abschloß.